

آمی سیلین / سالبا کتام

(بتالا کتام / مهار کننده بتالا کتاماز)

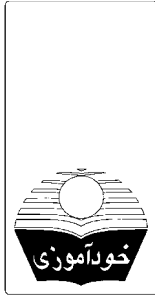
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

آن‌ها هم روی کروموزوم‌ها و هم در پلاسمیدها قرار دارند. پلاسمیدها حلقه‌های خارج کروموزومی DNA هستند که ژن‌های مقاومت را حمل می‌کنند و از طریق Conjugation این ژن‌ها را بین انواع باکتری‌ها منتقل می‌نمایند. این‌ها از عادی‌ترین و موثرترین مکانیسم‌های انتشار مقاومت از باکتری به باکتری هستند. باکتری‌های گرم مثبت، این آنزیم‌ها را به محیط یا فضای خارج سلولی ترشح کرده و در آنجا آنزیم رقیق می‌شود، ولی در باکتری‌های گرم منفی غشاء خارجی مانع خروج بتالا کتامازها به فضای خارج سلول شده و لذا آنزیم به فضای پری پلاسمیک ترشح شده و غلظتش در موضع

بتالا کتامازها آنزیم‌های تولید شده توسط باکتری‌ها هستند که باعث بروز مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالا کتام می‌شوند. این آنزیم‌ها با اتصال به حلقه بتالا کتام و اضافه کردن یک ملکول آب به پیوند C-N (هیدرولیز) باعث باز شدن حلقه و بی‌اثر شدن دارو (بتالا کتام) می‌شوند. جایگاه اتصال بتالا کتاماز در ملکول بتالا کتام‌ها همان جایگاهی است که بتالا کتام توسط آن باید به باکتری متصل شده و اثرش را اعمال کند. بتالا کتامازها هم توسط بعضی از باکتری‌های گرم مثبت و هم توسط اکثر باکتری‌های گرم منفی تولید می‌شوند. ژن مولد



اورگانسیم‌های مولد ESBL به داروهایی چون سفوگزیتین، سفوتتان، مروپنم و ایمپنم حساس می‌باشند.

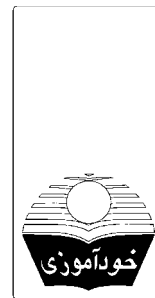
جدا شدن یک مهارکننده بتالاکتاماز طبیعی (اسید کلاوولانیک) از استرپتومیسین کلاوولینجروس (*clavuligerus*) قدم اولیه در ساخته شدن فرآورده‌های مرکب از پنی‌سیلین‌های حساس به بتالاکتاماز و مواد مهارکننده بتالاکتاماز بود که باعث گسترش طیف ضدباکتری به‌ویژه فعالیت علیه بی‌هوازی‌ها توسط این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود. اسید کلاوولانیک ساختمان با حلقه بتالاکتام دارد که شبیه به ساختمان پنی‌سیلین است. فعالیت ضدباکتری چندان ندارد ولی مهارکننده خیلی قوی بعضی از انواع بتا - لاکتاماز می‌باشد مهارکننده‌های دیگر بتالاکتاماز مثل سالباکتام و تازوباکتام نیز امروزه در فرآورده‌های مختلف برای مهار کردن بتالاکتامازها به کار گرفته شده‌اند. به‌عنوان مثال اسید کلاوولانیک / آموکسی‌سیلین (*Augmentin*)، اسید کلاوولانیک / تی‌کارسیلین (*Timentin*)، سالباکتام / آمپی‌سیلین (*Unasyn*) و تازوباکتام / پی‌پراسیلین (*Zosyn*)، سالباکتام / سفوپرازون.

اسید کلاوولانیک به جای گوگرد در ساختمان پنی‌سیلین، اتم اکسیژن دارد که به آن توانایی ایجاد کمپلکس با آنزیم را می‌دهد و باعث می‌شود که بتالاکتامازها توسط این دارو غیرفعال شوند. خبر خوبی که فعلاً درباره مهارکننده‌های بتالاکتاماز

بسیار زیاد است. تولید بتالاکتامازها می‌تواند سرشتی (*Constitutive*) بوده و ژن یا رمز تولید آن‌ها روی کروموزوم‌های باکتریایی (مثلاً در *E.Coli*) و یا پلاسمیدها باشد. تولید بتالاکتامازها همچنین می‌تواند *inducible* بوده و با حضور بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام تحریک شود که ژن مربوط به این‌ها معمولاً در کروموزوم باکتری است. این پدیده در اورگانسیم‌های *SPACE* (سراتیاه، سودوموناس‌ها، آسینوباکترها، سیتروباکترها و آنتروباکترها) اتفاق می‌افتد.

قبلاً تصور می‌شد که بتالاکتام‌های طیف گسترده مثل آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم سفالوسپورین‌ها در برابر هیدرولیز بتالاکتامازها مقاوم هستند ولی از اواسط دهه ۱۹۸۰ مشخص شده که انواع جدیدی از بتالاکتامازها توسط *E.coli* و *Klebsiella*، پروتئوس، سودوموناس، سالمونلا و سراتیا تولید می‌شوند که می‌توانند این آنتی‌بیوتیک‌های طیف گسترده را نیز هیدرولیز کنند که به این آنزیم‌ها روی هم رفته (*extended spectrum beta-lactamases*) یا *ESBL's* گفته می‌شود.

امروزه ۳۰ تا ۵۰ درصد اشربیشیاکولی در اثر تولید بتالاکتاماز به آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاوم شده و حدود ۹۰ درصد استافیلوکوک‌های اورئوس تولید بتالاکتاماز می‌کنند که باعث مقاوم شدن آن‌ها به پنی‌سیلین می‌شود. استافیلوکوک‌های طلایی هنوز به پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها حساس می‌باشند.



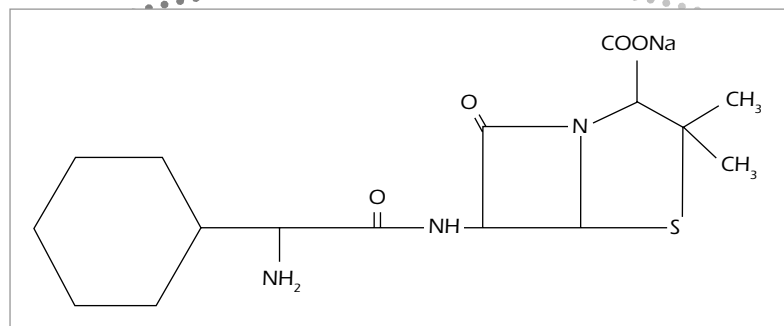
سالباکتام از هسته پایه پنی سیلین مشتق می‌شود که یک سدیم پنی سیلینات سولفون است و ساختمان شیمیایی آن در صفحه ۱۱ نشان داده می‌شود. این فرآورده (آمپی سیلین سدیم / سالباکتام سدیم) پودر سفید تا سفید مایل به زرد است که به خوبی در آب حل می‌شود و ایجاد یک محلول زرد رنگ پریده تا زرد می‌کند که pH آن بین ۸ تا ۱۰ است. یک گرم آمپی سیلین سدیم و ۰/۵ گرم سالباکتام حاوی تقریباً ۱۱۵ میلی‌گرم (۵ میلی‌اکی‌والان) سدیم است.

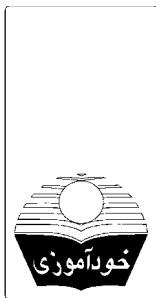
وجود دارد این است که این داروها با مهار بتالاکتامازها اجازه به هیدرولیز ملکول بتالاکتامها را نمی‌دهند و اکثر ESBLs به این‌ها حساس هستند ولی خبر بدی نیز وجود دارد که بعضی از باکتری‌های مولد ESBL مقادیر زیادی بتالاکتاماز تولید می‌کنند که می‌توانند اثر مهارکننده‌های بتالاکتاماز را از بین ببرند. ضمناً بعضی از این‌ها قادر به مهار نوعی بتالاکتاماز به نام ampc - سفالوسپور نیاز نمی‌باشند.

■ آمپی سیلین / سالباکتام

■ **فارماکوکینتیکس آمپی سیلین / سالباکتام**
۱۵ دقیقه بعد از انفوزیون آمپی سیلین / سالباکتام غلظت پیک آمپی سیلین و سالباکتام ایجاد می‌شود. پس از مصرف ۲۰۰۰ میلی‌گرم آمپی سیلین و ۱۰۰۰ میلی‌گرم سالباکتام، غلظت خونی آمپی سیلین و سالباکتام به ترتیب بین ۱۰۹ تا ۱۵۰ و ۴۸ تا ۸۸ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌شود. پس از

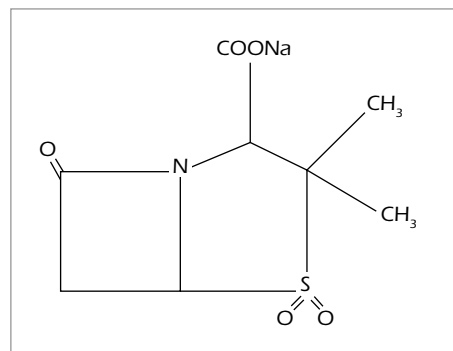
این فرآورده ائتلافی از آمپی سیلین سدیم و یک مهارکننده بتا - لاکتاماز (سالباکتام سدیم) است که قابل تزریق از راه داخل وریدی و عضلانی است و با نام تجاری Unasyn (فایزر) و Ampibactam (جابر ابن حیان) تولید می‌شود. آمپی سیلین از هسته پنی سیلین (۶-آمینوپنی سیلینیک اسید) مشتق می‌شود که ساختمان شیمیایی آن نشان داده شده است.





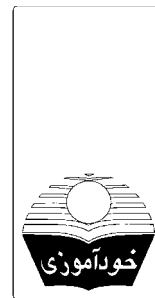
■ طیف ضدباکتری آمپی سیلین / سالباکتام

اثر باکتری‌سیدی آمپی سیلین روی اورگانیزم‌های حساس به آن از طریق مهار بیوسنتز سل‌وال موکوپپتیدی اعمال می‌شود. آمپی سیلین فعالیت باکتری‌سیدی گسترده علیه بیشتر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی هوازی و بی‌هوازی دارد. آمپی سیلین توسط بتالاکتام‌ها تخریب می‌شود و لذا طیف فعالیت آن شامل اورگانیزم‌های تولیدکننده این آنزیم‌ها نمی‌شود. نشان داده شده که انواع بتالاکتام‌های موجود در میکرواورگانیزم‌های مقاوم به پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها در سیستم‌های عاری از سلول (cell free systems) توسط سالباکتام به‌طور برگشت‌ناپذیر مهار می‌شوند. گرچه سالباکتام به تنهایی اثر ضدباکتری کمی دارد (به جز نیسریاسه‌ها) ولی می‌تواند فعالیت آمپی سیلین علیه سویه‌های تولیدکننده بتالاکتام‌ها را حفظ و اعاده بکند. سالباکتام به ویژه فعالیت مهارتی خوبی علیه بتالاکتام‌های تولید شده توسط پلاسمید را دارد که غالباً مسؤول انتقال مقاومت دارویی می‌باشند. سالباکتام به‌طور برگشت‌ناپذیر به آنزیم‌های بتالاکتام‌ها متصل شده و اجازه نمی‌دهد که آنزیم‌ها با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام درگیر شوند. سالباکتام قادر به مهار اکثر فرم‌های عادی بتالاکتام‌ها می‌باشد ولی قادر به تقابل با باکتری‌های SPACE که غالباً این ژن را *ampc cephalosporinase* نمی‌باشد و لذا علیه می‌کنند حفاظت خوبی ایجاد نمی‌کند.



فرمول ساختمانی سالباکتام

تزریق ۱۰۰۰ میلی‌گرم آمپی سیلین و ۵۰۰ میلی‌گرم سالباکتام، غلظت پیک آن‌ها به ترتیب ۴۰ تا ۷۱ و ۲۱ تا ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌شود. نیمه عمر متوسط هر دو دارو تقریباً یک ساعت است. در بیماران با کلیه‌های سالم تقریباً ۷۵ تا ۸۵ درصد آمپی سیلین و سالباکتام در ۸ ساعت اول بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. در صورتی که ترکیب آمپی سیلین / سالباکتام همراه پروبنسید مصرف شود غلظت خونی بالاتر و اثر دارو طولانی‌تر می‌شود. در بیماران با کلیه‌های آسیب‌دیده، حذف آمپی سیلین و سالباکتام تا حدودی کم شده ولی نسبت دو دارو باز هم ثابت می‌ماند. میزان اتصال آمپی سیلین و سالباکتام به پروتئین‌های خون به ترتیب ۲۸ و ۳۸ درصد است. فارماکوکینتیکس آمپی سیلین / سالباکتام در بیماران پدیاتریک شبیه افراد بزرگسال است.



سالباکتام اثری روی فعالیت آمپی‌سیلین علیه سویه‌های حساس به آمپی‌سیلین ندارد. حضور سالباکتام در فرمولاسیون آمپی‌سیلین / سالباکتام، باعث توسعه قابل توجه طیف ضدباکتری آمپی‌سیلین علیه اغلب باکتری‌های مقاوم به آن و سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام می‌شود و بنابراین این فرمولاسیون دارای خاصیت یک آنتی‌بیوتیک طیف گسترده و یک مهارکننده بتالاکتاماز می‌باشد.

اکثر سویه‌های اورگانیزم‌های زیر نسبت به آمپی‌سیلین / سالباکتام حساس هستند:

۱ - باکتری‌های گرم مثبت: استافیلوکوکوس اورئوس (مولد یا غیرمولد بتالاکتاماز)، استافیلوکوکوس اپی درمیدیس (مولد یا غیرمولد بتالاکتاماز)، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس (مولد و غیرمولد بتالاکتاماز)، استرپتوکوکوس فکالیس (انتر و کوکوس)، استرپتوکوکوس نومونیا، استرپتوکوکوس پیورن، استرپتوکوکوس ویریدانس.

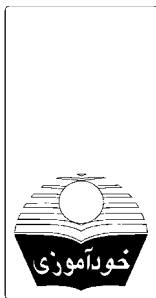
۲ - باکتری‌های گرم منفی: هموفیلوس انفلوانزا (مولد و غیرمولد بتالاکتاماز)، موراکسلا کاتارالیس (مولد و غیرمولد بتالاکتاماز)، اشیشیاکلی (مولد و غیرمولد بتالاکتاماز)، انواع کلبسیلا (همه نوع‌های شناخته شده مولد بتالاکتاماز هستند)، پروتئوس میرابیلیس (مولد و غیرمولد بتالاکتاماز)، پروتئوس ولگاریس، providencia rellgeri، providencia stuartii، مورگانلامورگانی و

نیسریاگونوره (مولد و غیرمولد بتالاکتاماز).
۳ - بی‌هوازی‌ها: انواع کلستریدیوم، انواع پیتوکوکوس، انواع پیتواسترپتوکوکوس، انواع باکترئیدها از جمله باکترئید فراژیلیس. کلستریدیوم‌ها سویه‌های مولد بتالاکتاماز نیستند و بنابراین به آمپی‌سیلین تنها حساس می‌باشند.

■ تست‌های حساسیت

در روش دیفوزیون از دیسک‌های حاوی 10^6 میکروگرم آمپی‌سیلین و 10^6 میکروگرم سالباکتام استفاده می‌شود. گزارش susceptible با این روش، نشان دهنده این است که اورگانیزم مسبب عفونت به درمان با آمپی‌سیلین / سالباکتام پاسخ می‌دهد و گزارش Resistant نشان دهنده این است که اورگانیزم مسبب احتمالاً به این فرآورده پاسخ نمی‌دهد. گزارش intermediate Susceptibility نشان می‌دهد که اورگانیزم عامل عفونت در صورت استفاده از دوز زیاد فرآورده یا در صورت محدود بودن عفونت به بافت‌ها یا مایعات (مثل ادرار) که غلظت بالایی از دارو را دارا هستند حساس خواهد بود.

در روش ترقیق (dilution technique) آبگوشت یا آگار را می‌توان برای تعیین مقدار MIC (حداقل غلظت مهارتی) برای حساسیت باکتری‌های جدا شده به آمپی‌سیلین / سالباکتام استفاده نمود. در این روش از لوله‌هایی که 10^5 تا 10^6 اورگانیزم در میلی‌لیتر دارند یا پلیت‌هایی که با 10^4 اورگانیزم لکه‌گذاری شده‌اند استفاده



بتالاکتاماز استافیلوکوکوس اورئوس، اشیشیا / کلی، انواع کلبسیلا (از جمله کلبسیلا نومونیا)، پروتئوس میرابیلیس، باکتروئید فراژیلیس، انواع آنتروباکترها و آسینوباکتر کالکوآستیکوس.

۲- عفونت‌های داخل شکمی ناشی از سویه‌های مولد بتالاکتاماز اشیشیا کلی، انواع کلبسیلا از جمله کلبسیلانومونیا، انواع باکتروئید مثل باکتروئید - فراژیلیس و انواع آنتروباکتر.

۳- عفونت‌های زنان ناشی از سویه‌های مولد بتالاکتاماز اشیشیا کلی و انواع باکتروئید از جمله باکتروئید فراژیلیس.

در موارد فوق، اگر چنانچه عفونت توسط اورگانیزم‌های حساس به آمپی‌سیلین نیز ایجاد شده باشد به آمپی‌سیلین موجود در فرآورده پاسخ خواهد داد و لذا در عفونت‌های میکسد

می‌شود. ترقیق توصیه شده نسبت ثابت دو به یک آمپی‌سیلین / سالباکتام در همه لوله‌ها با غلظت‌های افزایشی آمپی‌سیلین است. MIC برحسب غلظت آمپی‌سیلین در حضور سالباکتام، نسبت ثابت دو به یک گزارش می‌شود. جدول (۱) نشان دهنده میزان حساسیت اورگانیزم‌های مختلف به آمپی‌سیلین / سالباکتام را نشان می‌دهد.

استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، مقاوم به آمپی‌سیلین / سالباکتام هستند.

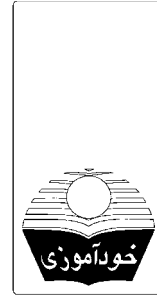
■ موارد مصرف آمپی‌سیلین / سالباکتام

آمپی‌سیلین / سالباکتام برای درمان عفونت‌های ایجاد شده با سویه‌های حساس میکرواورگانیزم‌هایی که ذیلاً نام برده می‌شوند به کار می‌رود:

۱- عفونت‌های پوستی ناشی از سویه‌های مولد

Table 1 - Recommended ampicillin/sulbactam, Susceptibility Ranges

| | Resistant | Intermediate | Susceptible |
|-----------------------------------|-----------|--------------|-------------|
| Gram(-) and Staphylococcus | | | |
| Bauer/Kirby | ≤11mm | 12-13mm | ≥14mm |
| Zone Sizes | | | |
| Mic (mcg of ampicillin/ml) | ≥32 | 16 | ≤8 |
| Hemophilus influenzae | | | |
| Bauer/Kirby | ≤19 | — | ≥20 |
| Zone Sizes | | | |
| MIC (mcg of mcg of ampicillin/ml) | ≥4 | — | ≤2 |



سالباکتام، درمان باید قطع و درمان مناسب برقرار شود. واکنش آنافیلاکتیک شدید نیاز فوری به درمان با اپی‌نفرین، اکسیژن، کورتیکواستروئیدهای وریدی و شاید اقدامات تنفسی مثل intubation داشته باشد.

کولیت پسودومامبرانوس تقریباً با هر نوع داروی آنتی‌باکتریال از جمله آمپی‌سیلین / سالباکتام نیز گزارش شده و شدت آن می‌تواند از متوسط تا شدید باشد. بنابراین در بیمارانی که به دنبال مصرف داروهای ضدباکتری دچار اسهال می‌شوند اقدام برای تشخیص این مورد مهم می‌باشد. درمان با داروهای ضدباکتری باعث تغییر در فلور طبیعی کولون شده و می‌تواند باعث overgrowth کلستریدیوم‌ها شود. مطالعات نشان داده که سم تولید شده توسط کلستریدیوم دیفیسال یکی از علل اصلی کولیت ناشی از آنتی‌بیوتیک (AAC) است. موارد خفیف کولیت پسودومامبرانوس معمولاً به قطع مصرف دارو پاسخ می‌دهد ولی موارد متوسط و شدید باید بیمار با مایعات، الکترولیت‌ها و مکمل پروتئین و درمان با داروهای ضدباکتری موثر از لحاظ بالینی علیه کولیت ناشی از کلستریدیوم دی‌فیسیل صورت گیرد.

■ موارد احتیاط با آمپی‌سیلین / سالباکتام

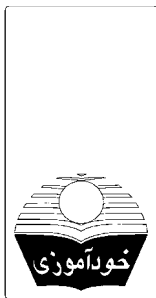
درصد زیادی از بیماران مبتلا به منونوکلئوزیس اگر آمپی‌سیلین دریافت کنند دچار یک بثور پوستی می‌شوند. لذا در این بیماران باید از مصرف

ناشی از اورگانسیم‌های حساس به آمپی‌سیلین و اورگانسیم‌های مولد بتالاکتاماز حساس به آمپی‌سیلین / سالباکتام، نیازی به اضافه کردن آنتی‌بیوتیک دیگری نمی‌باشد. برای کاهش دادن پیدایش باکتری‌های مقاوم به دارو و ابقا سودمندی آمپی‌سیلین / سالباکتام و سایر داروهای ضدباکتری، آمپی‌سیلین / سالباکتام فقط باید برای درمان یا پیشگیری از عفونت‌هایی به کار رود که توسط باکتری‌های حساس به این فرآورده ایجاد شده باشند. وقتی، اطلاعات مربوط به کشت و حساسیت در دسترس باشد بایستی از آن‌ها استفاده شود و در غیاب وجود چنین اطلاعاتی، استفاده از اطلاعات اپیدمیولوژیک منطقه و میزان حساسیت، می‌تواند برای انتخاب درمان تجربی استفاده نمود.

■ موارد منع مصرف آمپی‌سیلین / سالباکتام

مصرف آمپی‌سیلین / سالباکتام در اشخاص با سابقه واکنش‌های حساسیت به هر پنی‌سیلین ممنوع می‌باشد. واکنش‌های هیپرسنسیتیویته شدید (آنافیلاکتیک) در بیماران تحت درمان با این فرآورده رخ داده است. افراد با سابقه حساسیت به پنی‌سیلین و یا آلرژن‌های دیگر برای بروز این واکنش‌ها مستعدتر هستند.

قبل از درمان با پنی‌سیلین، بایستی در رابطه با وجود واکنش حساسیت قبلی به پنی‌سیلین‌ها یا سفالوسپورین‌ها و سایر آلرژن‌ها استفسار شود. در صورت ایجاد واکنش آلرژیک با آمپی‌سیلین /



زایمان نیز اثرات فوری یا تاخیری سوء روی جنین یا طولانی شدن مدت زایمان و در نتیجه نیاز به اقدامات دیگر را ایجاد می‌کند یا نه؟

■ آمپی‌سیلین / سالباکتام در پدیاتریک

سالم و موثر بودن آمپی‌سیلین / سالباکتام در بیماران پدیاتریک یک ساله و به بالا در عفونت‌های پوستی مثل بزرگسالان به اثبات رسیده است. مصرف این فرآورده در بیماران پدیاتریک با توجه به مطالعات کافی و به خوبی کنترل شده در بزرگسالان و اطلاعات فارماکوکینتیکی حاصله از مطالعات پدیاتریک و نتایج Postmarketing به دست آمده است. برای عفونت‌های داخل شکمی، سالم و موثر بودن آمپی‌سیلین / سالباکتام برای بیماران پدیاتریک ثابت نشده است.

■ عوارض جانبی آمپی‌سیلین / سالباکتام

واکنش‌های سوء زیر با مصرف آمپی‌سیلین / سالباکتام گزارش شده‌اند:

- ۱- واکنش‌های سوء موضعی مثل درد در محل تزریق عضلانی (۱۶ درصد)، درد در ناحیه تزریق وریدی (۳ درصد) و ترومبوفلیت (۳ درصد)
- ۲- واکنش‌های سوء سیستمیک: اسهال در ۳ درصد و بثورات پوستی در کمتر از ۲ درصد بیماران گزارش شده‌اند.
- واکنش‌های سیستمیک دیگر در کمتر از ۱ درصد بیماران شامل خارش، تهوع و استفراغ،

آمپی‌سیلین و فرآورده‌های حاوی آن جلوگیری شود.

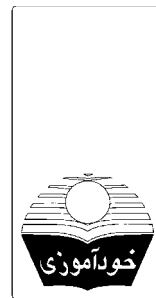
نباید با آمینوگلیکوزیدها در خارج از بدن مخلوط شوند زیرا آمینوگلیکوزیدها توسط آمپی‌سیلین غیرفعال می‌شوند.

■ آمپی‌سیلین / سالباکتام در دوران حاملگی و شیردهی

این فرآورده در Pregnancy category B قرار دارد. مطالعات حیوانی نشان داده که با ده برابر دوز مورد نیاز در انسان، هیچ نوع آسیب باروری یا آسیب به جنین ایجاد نمی‌کند ولی در خانم‌های حامله مطالعات کنترل شده کافی وجود ندارد و چون همیشه مطالعات مربوط به تولیدمثل حیوانی، پیش‌گویی کننده پاسخ در انسان نمی‌باشند این فرآورده باید فقط در صورت نیاز واقعی در حاملگی مصرف شود. مقدار کمی از آمپی‌سیلین و سالباکتام از شیر دفع می‌شوند و لذا وقتی این فرآورده در مادر شیرده مصرف می‌شود باید احتیاط لازم به عمل آید.

■ آمپی‌سیلین / سالباکتام و زایمان

مطالعات بر روی خوکچه هندی نشان داده که تجویز وریدی آمپی‌سیلین باعث کاهش تون، فرکانس انقباضات، دامنه انقباضات و مدت انقباضات رحم می‌شود ولی معلوم نیست که آیا مصرف آمپی‌سیلین / سالباکتام در انسان در طول



۳ گرم هر ۶ ساعت است. دوز توتال سالباکتام در روز نباید بیشتر از ۴ گرم و دوز توتال آمپی سیلین حداکثر ۸ گرم در روز است.

دوز برای بیماران ۱ ساله یا بیشتر 300 mg/kg/day است که در دوزهای مساوی هر ۶ ساعت از راه انفوزیون وریدی تجویز می‌شود. این 300 mg/kg مجموع آمپی سیلین و سالباکتام است که ۲۰۰ میلی‌گرم آن آمپی سیلین و ۱۰۰ میلی‌گرم آن سالباکتام برای هر kg در روز است. سالم بودن و کارایی آمپی سیلین از راه داخل عضلانی در بیماران پدیاتریک ثابت نشده است. بچه‌های 40 kg یا بالاتر مطابق افراد بزرگسال درمان می‌شوند. دوره درمان داخل وریدی نباید بیش از ۱۴ روز باشد. در بررسی‌های بالینی، اغلب بچه‌ها به دنبال درمان اولیه با آمپی سیلین / سالباکتام داخل وریدی، یک دوره درمان با ضدباکتری‌های خوراکی را ادامه می‌دهند. در صورت مصرف هم‌زمان با آمینوگلیکوزیدها، آمینوگلیکوزیدها باید به طور جداگانه تزریق شوند زیرا در صورت مخلوط شدن در خارج از بدن آمینوپنی سیلین‌ها (مثل آمپی سیلین) باعث غیرفعال شدن آمینوگلیکوزیدها می‌شوند.

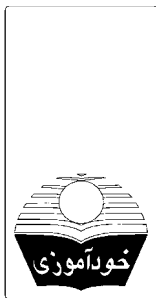
پودر آمپی سیلین / سالباکتام می‌تواند با آب استریل، نرمال سالین، دکستروز ۵ درصد، رینگر لاکتیک، لاکتات سدیم $M/6$ ، مخلوط دکستروز ۵ درصد و سالین $0/45$ درصد تهیه شود. برای تهیه محلول برای تزریق عضلانی $1/5$ یا ۳ گرم را به ترتیب در $3/2$ و $6/4$ میلی‌لیتر آب استریل حاوی

کاندیدازیس، خستگی، سردرد، درد سینه، نفخ و دیستانسیون شکم، گلویت، احتباس ادرار و ادرار کردن دردناک، ادم و ورم صورت، اریتم و لرز می‌باشند.

عوارض سوء در بیماران پدیاتریک مشابه افراد بزرگسال است. در یک بیمار پدیاتریک که آمپی سیلین / سالباکتام می‌گرفته لنفوسیتوز آتیپیکال مشاهده شده است. بالا رفتن مقدار بتالاکتام‌ها در CSF می‌تواند باعث بروز تشنج شود. آمپی سیلین / سالباکتام می‌تواند از جریان خون توسط همودیلایز خارج شود.

■ دوز و نحوه مصرف آمپی سیلین / سالباکتام

آمپی سیلین / سالباکتام به صورت ویال‌های حاوی $1/5$ و ۳ گرم پودر که به ترتیب حاوی ۱ و ۲ گرم آمپی سیلین سدیم و $0/5$ و ۱ گرم سالباکتام سدیم دارند عرضه می‌شود که قبل از تهیه محلول برای تزریق باید در زیر 30°C (86°F) نگهداری شوند. آمپی سیلین / سالباکتام می‌تواند داخل وریدی یا داخل عضلانی تزریق شود. برای تزریق وریدی، دوز را می‌توان در عرض حداقل ۱۰ تا ۱۵ دقیقه آهسته داخل ورید تزریق کرد و یا می‌توان داخل 50 تا 100 میلی‌لیتر محلول رقیق کننده سازگار با این فرآورده از راه داخل وریدی در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه انفوزه نمود. آمپی سیلین / سالباکتام می‌تواند از راه تزریق عضلانی عمقی تزریق شود. دوز توصیه شده برای بزرگسالان $1/5$ گرم تا



سالباکتام با توجه به کلیرنس کره‌آتی‌نین بیمار تغییر کند (جدول ۲).

وقتی فقط مقدار کره‌آتی‌نین سرم بیمار در دسترس باشد می‌توان برای مردها با استفاده از رابطه زیر کلیرنس کره‌آتی‌نین را به دست آورد و برای خانم‌ها این رابطه را به $\frac{85}{100}$ ضرب نمود.

$$Cl_{cr} = \frac{(\text{سن بیمار برحسب سال} - 140) \times \text{وزن بیمار (Kg)}}{72 \times (\text{mg/dl}) \text{ غلظت کره‌آتی‌نین خون}}$$

۰/۵ درصد لیدوکائین هیدروکلراید حل کرده و در عرض حداکثر یک ساعت پس از تهیه باید تزریق نمود.

■ آمپی‌سیلین / سالباکتام و کلیه‌های با فانکشن آسیب‌دیده

در بیمارانی که کلیه آسیب‌دیده باشد کینتیکس حذف آمپی‌سیلین و سالباکتام به‌طور مشابه تحت تاثیر قرار می‌گیرد و لذا نسبت آن‌ها ثابت باقی می‌ماند. در این بیماران باید دوز آمپی‌سیلین /

جدول ۲ - راهنمایی تعیین دوز آمپی‌سیلین / سالباکتام برای بیماران با آسیب کلیوی

| دوز توصیه شده | نیمه عمر آمپی‌سیلین / سالباکتام (ساعت) | کلیرنس کره‌آتی‌نین ml/min/1.73m ² |
|-----------------------------|--|--|
| ۱/۵ تا ۳ گرم هر ۶ تا ۸ ساعت | ۱ | ≥ ۳۰ |
| ۱/۵ تا ۳ گرم هر ۱۲ ساعت | ۵ | ۱۵ - ۲۹ |
| ۱/۵ تا ۳ گرم هر ۲۴ ساعت | ۹ | ۵ - ۱۴ |

منابع

1. Bearman. G. Extended-spectrum beta-lactamases, www. people. Vcu. edu/gbearman, 2004
2. Nicholas RA et al, β -lactam antibiotics, in: principles of pharmacology (Munson, PL). 1351-1371, 1995
3. Pfizer INC, Ampicillin sodium/Salbactam sodium (UNASYN), 1-19, 2003
4. Prince, A. Beta-lactam antibiotics, asp 7@ columbia. edu. 2006
5. Singh GS. Betalactams in the new millennium. Port II Sulbactam mini Rev med chem. 4(1): 93-109, 2004